



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 334**

51 Int. Cl.:  
**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05818892 .1**

96 Fecha de presentación : **28.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1907397**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Método de preparación de clopidogrel y productos intermedios usados en el mismo.**

30 Prioridad: **23.06.2005 KR 20050054303**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.10.2011**

73 Titular/es: **HANMI HOLDINGS Co., Ltd.**  
**nº 45, Bangi-dong Songpa-gu**  
**Seoul 138-828, KR**

72 Inventor/es: **Kim, Eun Sook;**  
**Kim, Hee Cheol;**  
**Kwon, Bo Sung;**  
**Yun, Sangmin;**  
**Ko, Mi Young;**  
**Kim, Cheol Kyung y**  
**Suh, Kwee Hyun**

74 Agente: **Miltényi Null, Peter**

ES 2 366 334 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

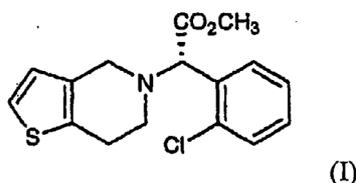
Método de preparación de clopidogrel y productos intermedios usados en el mismo

## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un método de preparación de clopidogrel ópticamente puro en un alto rendimiento y un producto intermedio novedoso usado en el mismo.

## Antecedentes de la invención

10 Clopidogrel, (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-a]piridin-5(4H)-acetato de metilo de fórmula (I), es un inhibidor de la agregación plaquetaria que es eficaz en el tratamiento de enfermedades arteriales periféricas tales como accidente cerebrovascular, trombosis y embolia, así como enfermedades de las arterias coronarias tales como infarto de miocardio y angina de pecho:

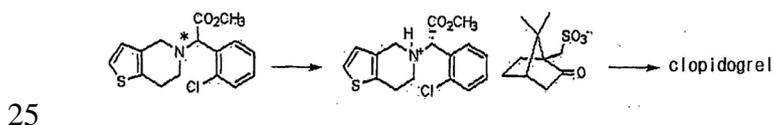


15 Varios métodos de preparación de clopidogrel se describen en las patentes europeas n.<sup>os</sup> 0.281.459, 0.466.569, 0.971.915, 0.099.802, 1.021.449, 1.404.681 y 1.353.928, y la publicación de patente internacional n.<sup>o</sup> WO 2004/094374. De entre estos métodos, se prefieren en cuanto a la aplicabilidad comercial los métodos que implican resolver un racemato compuesto por clopidogrel de fórmula (I) o un producto intermedio del mismo y su isómero levógiro usando un agente de resolución óptica.

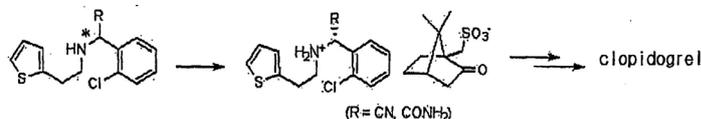
20 Por ejemplo, la patente europea n.<sup>o</sup> 0.281.459 da a conocer un método de preparación de clopidogrel de fórmula (I) haciendo reaccionar un racemato de clopidogrel con ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico para formar selectivamente canforsulfonato de clopidogrel, y eliminar el resto de canforsulfonato del mismo (proceso de resolución óptica); y las patentes europeas n.<sup>os</sup> 0.099.802 y 1.353.928, resolviendo ópticamente un producto intermedio de racemato de clopidogrel tal como se describió anteriormente usando ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico, y preparando después el clopidogrel deseado a partir del producto intermedio resuelto (véase el esquema de reacción 1).

## Esquema de reacción 1

Patente europea n.<sup>o</sup> 0.281.459



Patente europea n.<sup>o</sup> 0.099.802



Patente europea n.<sup>o</sup> 1.353.928



30 Sin embargo, estos métodos tienen el problema de que la sal de clopidogrel o un producto intermedio del mismo formada mediante la cristalización selectiva del racemato de clopidogrel o su producto intermedio y ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico tiene una pureza óptica insuficiente y debe someterse a una purificación adicional, dando la purificación como resultado una reducción del rendimiento. Además, es difícil recuperar el ácido (1R)-(-)-10-canforsulfónico de la disolución de reacción con el propósito de reciclarlo debido a su alta solubilidad en agua.

**Sumario de la invención**

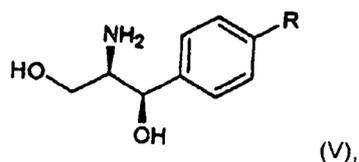
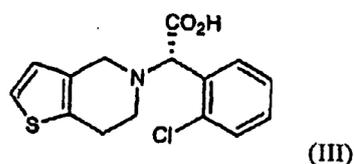
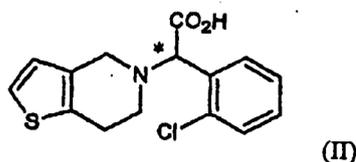
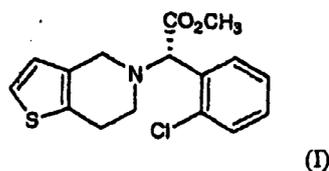
De acuerdo con esto, un objeto principal de la presente invención es proporcionar un método simple, de alto rendimiento para preparar clopidogrel ópticamente puro.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un producto intermedio novedoso usado en la preparación de clopidogrel.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de clopidogrel de fórmula (I) que comprende las etapas de:

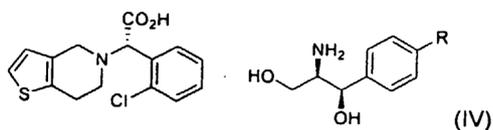
(a) resolver ópticamente la forma racémica del compuesto de fórmula (II) usando una amina ópticamente activa de fórmula (V) para formar la forma ópticamente activa del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido; y

10 (b) metilar el compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido formado en la etapa (a):



en la que R es hidrógeno, halógeno, nitro, metilo o metoxilo.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una sal de fórmula (IV) usada como producto intermedio en la preparación de clopidogrel:

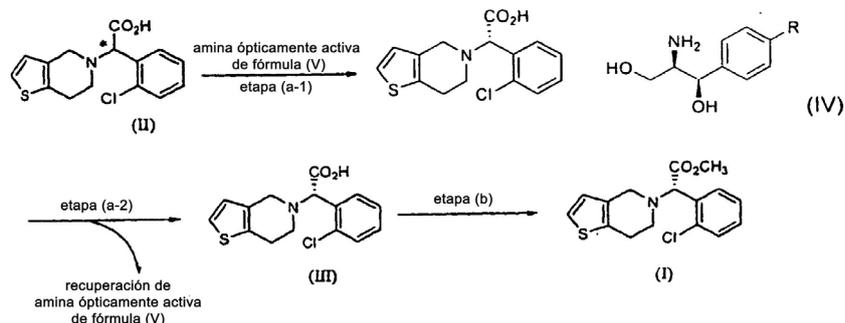


15

**Descripción detallada de la invención**

El método de la presente invención comprende un proceso de resolución óptica (etapa (a)) compuesta por las subetapas (a-1) y (a-2) y un proceso de esterificación (etapa (b)), como se muestra en el esquema de reacción 2.

## Esquema de reacción 2



## &lt;Etapa (a)&gt;

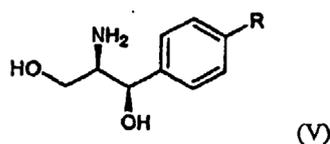
- 5 El proceso de resolución óptica (etapa (a)) según la presente invención comprende hacer reaccionar la forma racémica del compuesto de fórmula (II) con una amina ópticamente activa de fórmula (V) para cristalizar una sal de fórmula (IV) (etapa (a-1)) y eliminar el resto de amina ópticamente activa de la sal para formar la forma ópticamente activa del compuesto de fórmula (III) (etapa (a-2)).

## &lt;Etapa (a-1)&gt;

- 10 La cristalización de la sal de fórmula (IV) en la etapa (a-1) puede realizarse añadiendo el compuesto de fórmula (II) y la amina ópticamente activa de fórmula (V) a un disolvente adecuado, agitando la disolución resultante a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente y permitiendo que la mezcla resultante se enfríe hasta de 0°C a temperatura ambiente.

La amina ópticamente activa de fórmula (V) se usa en la presente invención, en la que R es hidrógeno, halógeno, nitro, metilo o metoxilo.

- 15 Se describen adicionalmente en el presente documento los agentes de resolución óptica convencionales usados para la resolución óptica de un ácido carboxílico racémico (véase [E. L. Eliel, S. L. Eliel y L. N. Mander, Stereochemistry of Organic Chemistry, 1994, John Wiley & Son, Nueva York, págs. 329-337]). Una amina de este tipo se selecciona del grupo que consiste en efedrina, 2-amino-1,2-difeniletanol,  $\alpha$ -metilbencilamina,  $\alpha$ -(1-naftil)etilamina, glucamina, 2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol y derivados de los mismos, preferiblemente, un compuesto de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-fenil sustituido)-1,3-propanodiol de fórmula (V):



en la que, R es hidrógeno, halógeno, nitro, metilo o metoxilo.

La amina ópticamente activa de fórmula (V) puede usarse en una cantidad que oscila entre 0,4 y 1,1 equivalentes molares basada en la cantidad del compuesto de fórmula (II).

- 25 Apropiado para su uso como disolvente en la presente invención es un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y N,N-dimetilformamida, o una mezcla de uno de los disolventes orgánicos y agua.

- 30 La sal de fórmula (IV) así obtenida tiene una pureza óptica satisfactoria, que no requiere purificación adicional, pero, si fuera necesario, puede recristalizarse adicionalmente en cualquiera de los disolventes enumerados anteriormente para mejorar la pureza de la misma.

## &lt;Etapa (a-2)&gt;

- 35 En la etapa (a-2), el compuesto de fórmula (III) puede prepararse alcalinizando la disolución acuosa de la sal de fórmula (IV) con una base, seguido de filtración o extracción, para separar la amina ópticamente activa de fórmula (V) de la sal de fórmula (IV) para su reciclado adicional, y acidificando el filtrado, que se extrae con un disolvente orgánico.

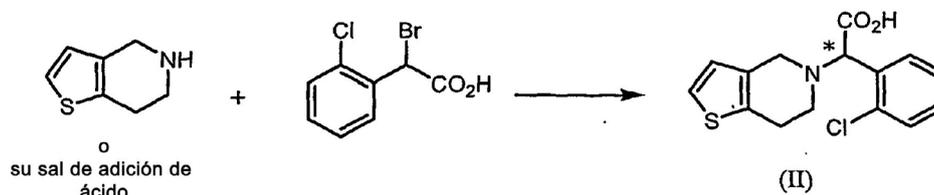
La base usada en la presente invención puede ser hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y su cantidad está preferiblemente en el intervalo de 1 a 3 equivalentes molares basada en la cantidad del componente de fórmula (IV).

El aislamiento de la amina ópticamente activa que se libera de la sal se logra a través de filtración; y cuando es un líquido, puede aislarse mediante extracción usando un disolvente orgánico convencional. La amina ópticamente activa así aislada puede reutilizarse en el proceso de cristalización de la etapa (a-1) mediante un procedimiento de purificación simple que incluye una etapa de recristalización o destilación.

Tras la eliminación del resto de amina ópticamente activa, el filtrado se acidifica de modo que su pH pasa a ser de 2 a 5, que se extrae entonces con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, cloroforno y diclorometano. El extracto resultante se concentra para dar el compuesto de fórmula (III) en forma de una espuma. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) así obtenido se convierte a la forma de cristales de sal de adición de ácido puros, por ejemplo, cristales de clorhidrato.

La forma racémica del compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante un método convencional (véase la patente europea n.º 0.099.802). Preferiblemente se usan en el método inventivo 4,5,6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridina o su sal de adición de ácido y ácido  $\alpha$ -bromo-(2-clorofenil)acético, ambos disponibles comercialmente, como se muestra en el esquema de reacción 3.

### Esquema de reacción 3

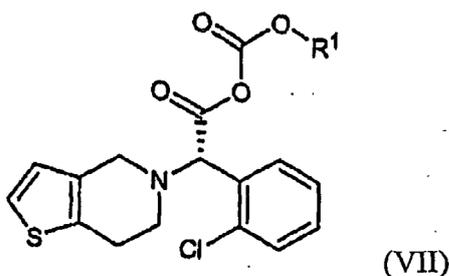
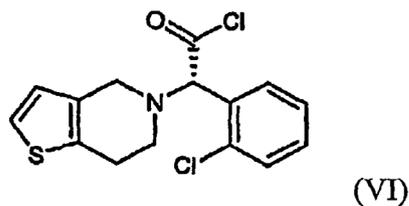


Específicamente, el compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar ácido  $\alpha$ -bromo-(2-clorofenil)acético con 4,5,6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridina o su sal de adición de ácido en un disolvente adecuado en presencia de una base.

Ejemplos representativos del disolvente que puede usarse en la presente invención incluyen agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y una mezcla de los mismos, y ejemplos representativos de la base usada en la presente invención, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y una mezcla de los mismos. Basándose en la cantidad de 4,5,6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridina o su sal de adición de ácido, la cantidad de la base usada está en el intervalo de 1 a 10 equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 4 equivalentes molares, y la cantidad del ácido  $\alpha$ -bromo-(2-clorofenil)acético, en el intervalo de 0,5 a 2 equivalentes molares, preferiblemente de 0,9 a 1,1 equivalentes molares. Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 5 y 40°C.

<Etapa (b)>

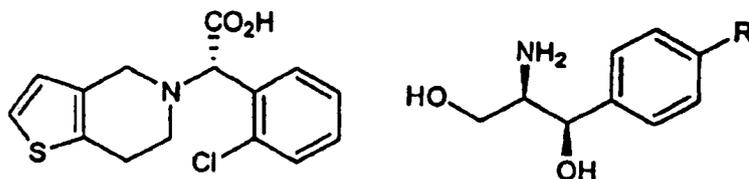
La etapa de metilación (b) puede realizarse: (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con un agente de cloración en un disolvente inerte para formar un compuesto clorado de fórmula (VI) o su sal de adición de ácido, que se trata con metanol; o (ii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con un cloroformiato de alquilo en un disolvente inerte en presencia de una base para formar un anhídrido de ácido de fórmula (VII), que se trata con metanol; o (iii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con metanol en presencia de un catalizador de ácido:



en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

- 5 En la etapa (b), la reacción del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con un agente de cloración puede llevarse a cabo en un disolvente inerte tal como diclorometano, cloroformo, benceno y tolueno a una temperatura que oscila entre -30 y 40°C, preferiblemente entre -15°C y temperatura ambiente, para lograr la formación del compuesto clorado de fórmula (VI) o su sal de adición de ácido. Ejemplos representativos del agente de cloración usado en la presente invención incluyen cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, cloruro de oxalilo y una mezcla de los mismos, de los que se prefiere el cloruro de oxalilo. La cantidad del agente de cloración usado está preferiblemente en el intervalo de 1 a 5 equivalentes molares basada en la cantidad del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido.
- 10 Entonces, la reacción del compuesto clorado de fórmula (VI) o su sal de adición de ácido con metanol puede realizarse a una temperatura que oscila entre -15°C y temperatura ambiente. La cantidad de metanol usada está preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 equivalentes molares basada en la cantidad del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido.
- 15 La reacción del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con un cloroformiato de alquilo puede llevarse a cabo en un disolvente inerte tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno y tolueno en presencia de una base a una temperatura que oscila entre -30 y 40°C, preferiblemente entre -15°C y temperatura ambiente, para obtener el anhídrido de ácido de fórmula (VII). Apropiado para su uso en esta etapa es un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de n-propilo, cloroformiato de isopropilo y cloroformiato de isobutilo. Ejemplos representativos de la base usada en dicha etapa incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, piridina, picolina, rutidina, dimetilaminopiridina y una mezcla de las mismas. Las cantidades del cloroformiato de alquilo y la base están preferiblemente en el intervalo de 1 a 3 equivalentes molares y de 1 a 4 equivalentes molares, respectivamente, basadas en la cantidad del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido.
- 20 La reacción del anhídrido de ácido de fórmula (VII) con metanol puede realizarse añadiendo metanol a la mezcla obtenida en la etapa ya mencionada y agitando la mezcla resultante a una temperatura que oscila entre -15°C y temperatura ambiente. La cantidad de metanol usada está preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 equivalentes molares basada en la cantidad del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido.
- 25 La reacción del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con metanol puede llevarse a cabo en metanol en presencia de un catalizador de ácido tal como ácido clorhídrico anhidro, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. La cantidad del catalizador de ácido usado está preferiblemente en el intervalo de 1 a 4 equivalentes molares basada en la cantidad del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido. Preferiblemente, esta reacción se realiza en el punto de ebullición del metanol usado como disolvente.
- 30 El éster metílico de clopidogrel ópticamente activo de fórmula (I) así obtenido está prácticamente libre del isómero levógiro y puede convertirse a su forma de sal de adición de ácido mediante un método convencional (véase la patente europea n.º 0.281.459 y la solicitud de patente internacional n.º PCT/KR2004/002665). Tales sales de clopidogrel incluyen sales de clorhidrato, hidrogenobromuro, hidrogenosulfato, bencenosulfonato, 2-naftalenosulfonato y 1,5-naftalenodisulfonato.
- 35 El clopidogrel o su sal de adición de ácido obtenida según el método inventivo tiene una pureza óptica alta de al menos el 98% de e.e., que cumple con la pureza farmacéutica mínima requerida por la farmacopea estadounidense.
- 40

Adicionalmente, la sal de fórmula (IV) usada como producto intermedio en la preparación de clopidogrel según la presente invención es



en la que R es hidrógeno, halógeno, nitro, metilo o metoxilo.

- 5 También se dan a conocer en el presente documento compuestos que contienen una amina ópticamente activa tales como efedrina, 2-amino-1,2-difeniletanol,  $\alpha$ -metilbencilamina,  $\alpha$ -(1-naftil)etilamina, glucamina, 2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol y derivados de los mismos, preferiblemente aquéllos de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(fenil 4-sustituido)-1,3-propanodiol de fórmula (V).

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan sólo con el propósito de ilustración, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de ácido ( $\pm$ )- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético (fórmula (II))

15 Se añadieron sucesivamente 50,0 g de clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina y 74,6 g de ácido- $\alpha$ -bromo-(2-clorofenil)acético a una mezcla de 275 ml de agua y 75 ml de metanol, y se enfrió la disolución resultante hasta por debajo de 10°C mientras se agitaba. Se añadieron lentamente 63,9 g de KOH al 85,0% disuelto en 142 ml de agua a la disolución anterior mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15°C. Se calentó la disolución transparente resultante hasta 40°C y se agitó a esa temperatura durante 3 h. Se ajustó el pH de la disolución de reacción a 3,5 con HCl 6 N, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Entonces, se enfrió adicionalmente la mezcla de reacción hasta por debajo de 5°C y se agitó durante 2 h. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron secuencialmente con 150 ml de agua y 100 ml de n-hexano, y se secaron a 40°C para obtener 81,7 g del compuesto del título (rendimiento: 88%) como un monohidrato blanco amarillento.

20 p.f.: 114-116°C

contenido en agua: 5,6% (método de Karl-Fisher)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  3,00 (s a, 2H), 3,16-3,56 (m, 2H), 4,05-4,28 (m, 2H), 5,14 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 6,04 (s a, H), 6,55-6,68 (m, 1H), 7,04-7,31 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,85-7,98 (m, 1H)

25  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  22,64, 48,47, 50,43, 67,13, 124,72, 125,58, 128,00, 129,35, 130,36, 130,57, 130,72, 132,01, 132,06, 135,63, 170,34

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3394, 3079, 1668, 1638

EM (ESI, M/Z): 308,2 (M+H)

30 Ejemplo 2: Preparación de sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol de ácido (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético (fórmula (IV))

35 Se añadieron 167,0 g del ácido ( $\pm$ )- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético monohidratado obtenido en el ejemplo 1 y 55,0 g de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (fórmula (V): R es nitro) a una mezcla de 1000 ml de agua y 1500 ml de metanol, y se sometió a reflujo la disolución resultante durante 12 h. Se enfrió lentamente la mezcla de reacción resultante hasta por debajo de 5°C y se agitó durante 2 h. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con 200 ml de metanol y se secaron a 40°C para obtener 113 g del compuesto del título (rendimiento: el 85% del valor calculado) como un polvo blanco-amarillo.

p.f.: 199-201°C

rotación óptica :  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 9,53^\circ$  (c=1%, DMF)

pureza óptica: 99,0% de e.e. (HPLC, en el compuesto de fórmula (III))

40  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  2,61-2,91 (m, 4H), 2,92-3,07 (m, 1H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,52 (d, 1H, J=14,5 Hz), 3,68 (d, 1H, J=14,5 Hz), 4,50 (s, 1H), 4,79 (d, 1H, J=7,0 Hz), 6,74 (d, 1H, J=5,1 Hz), 7,10-7,35 (m, 3H), 7,39 (d, 1H, J=7,4 Hz), 7,63 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J=7,4 Hz), 8,21 (d, 2H, J=8,6 Hz)

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>, ppm): δ 25,29, 47,95, 50,34, 58,19, 59,38, 70,13, 70,57, 122,75, 123,27, 125,50, 126,74, 128,09, 128,34, 128,91, 130,41, 132,78, 133,76, 134,33, 137,45, 146,89, 150,15, 173,77

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3419, 1920, 1606, 1556, 1518, 1350

5 Se recrystalizaron 40,0 g del compuesto así obtenido en 280 ml de isopropanol al 90% para obtener 35,0 g del compuesto del título con una mayor pureza.

p.f.: 207-208°C

rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} + 9,56^\circ$  (c=1%, DMF)

pureza óptica : 99,9% de e.e. (HPLC, en el compuesto de fórmula (III))

10 Ejemplo 3: Preparación de sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol de ácido (S)-(+)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético (fórmula (IV))

15 Se añadieron 130,0 g del ácido (±)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético monohidratado obtenido en el ejemplo 1 y 42,4 g de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (fórmula (V): R es nitro) a una mezcla de 800 ml de agua y 3200 ml de isopropanol. Entonces, se sometió a reflujo la suspensión resultante hasta que pasó a ser una disolución homogénea. Se enfrió la disolución resultante hasta por debajo de 5°C y se agitó durante 2 h. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con 200 ml de isopropanol y se secaron a 40°C para obtener 78,0 g del compuesto del título como un sólido blanco-amarillo (rendimiento: el 75% del valor calculado). Este sólido era idéntico al obtenido en el ejemplo 2.

p.f.: 201-202°C

rotación óptica :  $[\alpha]_D^{20} + 9,50^\circ$  (c=1%, DMF)

20 pureza óptica : 99,4% de e.e. (HPLC, en el compuesto de fórmula (III))

Ejemplo 4: Preparación de sal de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol de ácido (S)-(+)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético (fórmula (IV))

25 Se añadieron 10,0 g del ácido (±)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético monohidratado obtenido en el ejemplo 1 y 2,8 g de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (fórmula (V): R es hidrógeno) a 100 ml de isopropanol al 95%. Entonces, se sometió a reflujo la suspensión hasta que pasó a ser una disolución homogénea. Se enfrió la disolución resultante hasta por debajo de 5°C y se agitó durante 2 h. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con 10 ml de isopropanol y se secaron a 40°C para obtener 4,2 g del compuesto del título como un sólido blanco-amarillo (rendimiento: el 57% del valor calculado).

p.f.: 181-183°C

30 pureza óptica : 99,0% de e.e. (HPLC, en el compuesto de fórmula (III))

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>, ppm): δ 2,72-2,84 (4H, m), 2,99-3,03 (1H, m), 3,18 (1H, dd, J=11,51, 5,76 Hz.), 3,34 (1H, dd, J=11,63, 3,47 Hz.), 3,60 (2H, dd, J=49,87, 14,40 Hz.), 4,48 (1H, s), 4,58 (1H, d, J = 8,37 Hz.), 6,74 (1H, d, J=5,09 Hz.), 7,22-7,41 (9H, m), 7,75 (1H, dd, J=7,54, 1,89 Hz.)

35 <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sup>6</sup>, ppm): δ 25,32, 47,96, 50,35, 58,57, 59,01, 70,83, 70,91, 122,70, 125,49, 126,67, 126,81, 127,57, 128,17, 128,83, 130,45, 132,77, 133,74, 134,42, 137,74, 142,18, 173,90

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3455, 3069, 1561

Ejemplo 5: Preparación de ácido (S)-(+)-α-(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético (fórmula (III))

40 Se añadieron 113,0 g de la sal obtenida en el ejemplo 2 ó 3 a 250 ml de agua y se enfrió hasta por debajo de 5°C. Se añadieron a esto 17,4 g de hidróxido de sodio disuelto en 125 ml de agua destilada y se agitaron a esa temperatura durante 30 min. Se filtraron los cristales precipitados resultantes y se lavaron con 125 ml de agua destilada. Se separaron y recuperaron 43,0 g de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (fórmula (V): R es nitro) de esto (razón de recuperación: 93%). Al filtrado, por otro lado, se le añadieron 113 g de cloruro de sodio y 340 ml de cloroformo, se ajustó el pH de la mezcla resultante a 3,5 con HCl 6 N, y se separó la fase orgánica. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 340 ml de cloroformo. Se combinaron las fases de cloroformo, concentradas a presión reducida, para obtener 68 g del compuesto del título en forma de un material espumante.

45

pureza óptica : 99,0% de e.e. (HPLC)

Ejemplo 6: Preparación de clorhidrato de ácido (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético (clorhidrato de fórmula (III))

5 Se añadieron 61 g de ácido (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-acético obtenido en el ejemplo 5 a una mezcla de 300 ml de acetona y 15 ml de metanol, y luego se calentaron hasta 40°C. Se añadieron a esto 16,4 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, y luego, por debajo de 5°C durante al menos 2 h. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con 100 ml de acetona y se secaron a 40°C a presión reducida, para obtener 61 g del compuesto del título como un sólido blanco-amarillo (rendimiento: 90%).

p.f.: 200-201°C

10 rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} + 64,87^\circ$  (c=1%, MeOH)

pureza óptica: 99,5% de e.e. (HPLC)

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  3,10 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,54 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J=4,8 Hz), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, 7,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J=7,1 Hz)

15  $^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  21,78, 48,81, 50,17, 65,43, 125,04, 125,54, 127,99, 128,29, 128,36, 130,37, 130,46, 131,49, 132,02, 134,43, 167,53

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 3114, 1728

Ejemplo 7: Preparación de (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-a]piridin-5(4H)-acetato de metilo (fórmula (I))

20 Se disolvieron 8,9 g de ácido (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acético obtenido en el ejemplo 5 en 150 ml de metanol anhidro, y se añadieron a esto 6,4 ml de ácido sulfúrico anhidro. Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 24 h. Se sometió después la mezcla resultante a presión reducida para eliminar el metanol de la misma. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua al residuo resultante, se ajustó el pH a 8 usando bicarbonato de sodio saturado para inducir separación de fases. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 7,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento: 77%).

25 pureza óptica: 98,5% de e.e. (HPLC)

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  2,89 (s, 4H), 3,60-3,78 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,93 (s, 1H), 6,67 (d, 1H, J=5,1 Hz), 7,06 (d, 1H, J=5,1 Hz), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H)

Ejemplo 8: Preparación de (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-a]piridin-5(4H)-acetato de metilo (fórmula (I))

30 Se disolvieron 8,9 g de ácido (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acético obtenido en el ejemplo 5 en 150 ml de metanol anhidro, y se añadieron a esto 7,5 ml de ácido metanosulfónico. Se sometió entonces a reflujo la mezcla resultante durante 24 h, y se sometió a presión reducida para eliminar el metanol de la misma. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua al residuo resultante, se ajustó el pH a 8 usando bicarbonato de sodio saturado para inducir separación de fases. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 6,1 g del compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento: 65%), idéntico al obtenido en el ejemplo 7.

35 pureza óptica : 98,5% de e.e. (HPLC)

Ejemplo 9: Preparación de (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-a]piridin-5(4H)-acetato de metilo (fórmula (I))

40 Se disolvieron 8,9 g de ácido (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acético obtenido en el ejemplo 5 en 60 ml de diclorometano, se añadieron a esto 0,2 ml de dimetilformamida y se enfrió la mezcla resultante hasta -20°C. Se añadió lentamente a la misma una mezcla de 4,7 ml de cloruro de oxalilo y 20 ml de diclorometano a menos de -10°C a lo largo de un período de 30 min., y luego se agitó a una temperatura de -10 a 0°C durante 2 h. Se añadió entonces a la mezcla anterior una mezcla de 5,4 ml de metanol y 20 ml de diclorometano a lo largo de un periodo de 30 min., se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y luego se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadieron lentamente 70 ml de agua a la disolución resultante, se ajustó el pH a 7,5

45 usando bicarbonato de sodio saturado para inducir separación de fases. Se separó la fase orgánica, se lavó con 150 ml de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 8,9 g del compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento: 96%), idéntico al obtenido en el ejemplo 7.

50 pureza óptica: 98,1% de e.e. (HPLC)

Ejemplo 10: Preparación de (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-a]piridin-5(4H)-acetato de metilo (fórmula (I))

5 Se suspendieron 41,8 g de clorhidrato de ácido (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acético obtenido en el ejemplo 6 en 252 ml de diclorometano, se añadieron a esto 0,94 ml de dimetilformamida y se enfriaron hasta -20°C. Se añadió lentamente a esto una mezcla de 12,8 ml de cloruro de oxalilo y 84 ml de diclorometano a menos de -10°C a lo largo de un periodo de 30 min., y luego se agitó a una temperatura en el intervalo de -10 a 0°C durante 2 h. Se añadió a esto una mezcla de 24,6 ml de metanol y 84 ml de diclorometano a lo largo de un periodo de 30 min., se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y luego se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadieron lentamente 170 ml de agua a la disolución resultante, se ajustó el pH a 7,5 usando bicarbonato de sodio saturado para inducir separación de fases. Se separó la fase orgánica resultante, se lavó con 150 ml de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 37,1 g del compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento: 95%), idéntico al obtenido en el ejemplo 7.

10 pureza óptica: 98,5% de e.e. (HPLC)

Ejemplo 11: Preparación de (S)-(+)- $\alpha$ -(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-a]piridin-5(4H)-acetato de metilo (fórmula (I))

15 Se disolvieron 7,9 g de ácido (S)-(+)- $\alpha$ -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acético obtenido en el ejemplo 5 en 80 ml de diclorometano, se añadieron a esto 5 ml de trietilamina y se enfrió la mezcla resultante hasta por debajo de -10°C. Se añadieron a esto 2,6 ml de cloroformiato de metilo y se agitó a 0°C durante 2 h. Luego, se añadieron 4 ml de metanol a la mezcla resultante, se añadieron a la misma 1,6 g de 4-dimetilaminopiridina, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 1 h y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. Se lavó entonces la mezcla de reacción secuencialmente con cloruro de amonio y bicarbonato de sodio saturados. Se separó la fase orgánica resultante, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 6,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento: 73%), idéntico al obtenido en el ejemplo 7.

20 pureza óptica: 98,0% de e.e. (HPLC)

Ejemplo de referencia 1: Preparación de hidrogenosulfato de clopidogrel (hidrogenosulfato de fórmula (I))

25 Según el método dado a conocer en la patente europea n.º 0.281.459, se disolvieron 35,0 g de clopidogrel obtenido en el ejemplo 9 en 150 ml de acetona, y se añadieron a esto 12,5 g de ácido sulfúrico concentrado. Se enfrió la mezcla resultante hasta por debajo de 10°C y se agitó durante la noche. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con acetona y se secaron, para obtener 39,7 g del compuesto del título (rendimiento: 87%).

30 pureza óptica : 98,5% de e.e. (HPLC)

Ejemplo de referencia 2: Preparación de 1,5-naftalenodisulfonato de clopidogrel (1,5-naftalenodisulfonato de fórmula (I))

35 Según el método dado a conocer en la solicitud de patente internacional n.º PCT/KR2004/002665, se disolvieron 35,0 g de clopidogrel obtenido en el ejemplo 9 en 200 ml de acetona. Se añadieron 20,2 g de ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidratado disuelto en una mezcla de 140 ml de acetona y se añadieron 10 ml de agua a la disolución de clopidogrel a lo largo de un periodo de 30 min., y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h, y luego de 0 a 5°C durante 4 h. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con 100 ml de acetona fría y se secaron a 50°C para obtener 46,7 g de cristales del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 90%).

40 p.f.: 223-225°C

contenido en agua: 1,91% (método de Karl-Fisher)

pureza óptica: 99,8% de e.e. (HPLC)

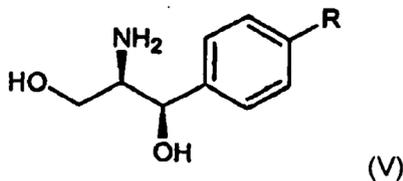
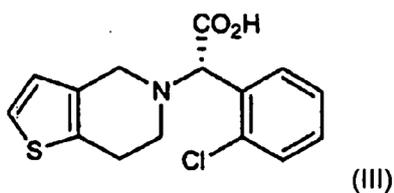
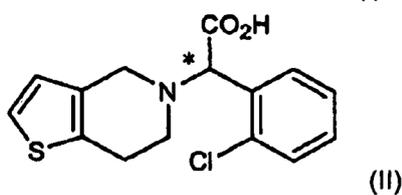
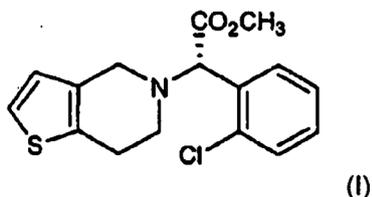
Como se mostró anteriormente, el método de la presente invención proporciona clopidogrel ópticamente puro en un alto rendimiento.

45

## REIVINDICACIONES

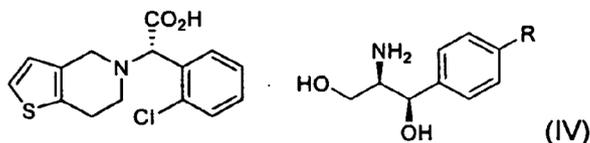
1. Método de preparación de clopidogrel de fórmula (I) que comprende las etapas de:

- 5 (a) resolver ópticamente la forma racémica del compuesto de fórmula (II) usando una amina ópticamente activa de fórmula (V) para formar la forma ópticamente activa del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido; y
- (b) metilar el compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido formado en la etapa (a):



en la que, R es hidrógeno, halógeno, nitro, metilo o metoxilo.

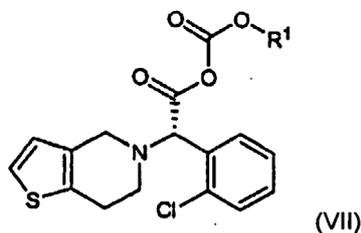
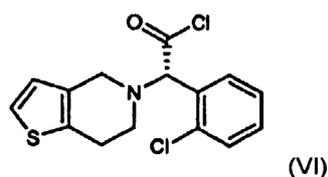
- 10 2. Método según la reivindicación 1, en el que la resolución óptica en la etapa (a) comprende hacer reaccionar la forma racémica del compuesto de fórmula (II) con la amina ópticamente activa de fórmula (V) para cristalizar una sal de fórmula (IV) y recuperar la amina ópticamente activa de fórmula (V) de la misma para obtener la forma ópticamente activa del compuesto de fórmula (III):



en la que, R es hidrógeno, halógeno, nitro, metilo o metoxilo

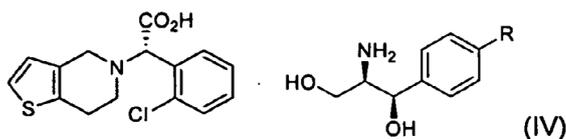
- 15 3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que R es hidrógeno o nitro.
4. Método según la reivindicación 2, en el que la cristalización de la sal de fórmula (IV) se realiza añadiendo el compuesto de fórmula (II) y la amina ópticamente activa de fórmula (V) a un disolvente, agitando la disolución resultante a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente y permitiendo que la mezcla resultante se enfríe hasta una temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente.
- 20

5. Método según la reivindicación 4, en el que la amina ópticamente activa de fórmula (V) se usa en una cantidad que oscila entre 0,4 y 1,1 equivalentes molares basada en la cantidad del compuesto de fórmula (II).
- 5 6. Método según la reivindicación 4, en el que el disolvente es un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida y una mezcla de los mismos, o una mezcla de uno de los disolventes orgánicos y agua.
7. Método según la reivindicación 2, en el que la recuperación de la amina ópticamente activa de fórmula (V) se realiza alcalinizando la disolución acuosa de la sal de fórmula (IV) con una base.
- 10 8. Método según la reivindicación 7, en el que la base se usa en una cantidad que oscila entre 1 y 3 equivalentes molares basada en la cantidad de la sal de fórmula (IV).
9. Método según la reivindicación 7, en el que la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.
10. Método según la reivindicación 1, en el que la forma racémica del compuesto de fórmula (II) se prepara llevando a cabo una reacción de sustitución de ácido  $\alpha$ -bromo-(2-clorofenil)acético con 4,5,6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridina o su sal de adición de ácido.
- 15 11. Método según la reivindicación 10, en el que la reacción de sustitución se realiza en presencia de una base.
12. Método según la reivindicación 11, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y una mezcla de los mismos.
13. Método según la reivindicación 11, en el que la base se usa en una cantidad que oscila entre 2 y 4 equivalentes molares basada en la cantidad de 4,5,6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridina o su sal de adición de ácido.
14. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa de metilación (b) se realiza: (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con un agente de cloración en un disolvente inerte para formar un compuesto clorado de fórmula (VI) o su sal de adición de ácido, que se trata con metanol; o (ii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con un cloroformiato de alquilo en un disolvente inerte en presencia de una base para formar un anhídrido de ácido de fórmula (VII), que se trata con metanol; o (iii) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido con metanol en presencia de un catalizador de ácido:
- 25



- 30 en la que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ .
15. Método según la reivindicación 14, en el que el agente de cloración se selecciona del grupo que consiste en cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, cloruro de oxalilo y una mezcla de los mismos.
16. Método según la reivindicación 14, en el que el agente de cloración es cloruro de oxalilo.
- 35 17. Método según la reivindicación 14, en el que el agente de cloración se usa en una cantidad que oscila entre 1 y 5 equivalentes molares basada en la cantidad del compuesto de fórmula (III) o su sal de adición de ácido.

18. Método según la reivindicación 14, en el que el cloroformiato de alquilo se selecciona del grupo que consiste en cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de n-propilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isobutilo y una mezcla de los mismos.
- 5 19. Método según la reivindicación 14, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, piridina, picolina, rutidina, dimetilaminopiridina y una mezcla de los mismos.
20. Método según la reivindicación 14, en el que el catalizador de ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico anhidro, ácido sulfúrico anhidro, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y una mezcla de los mismos.
- 10 21. Sal de fórmula (IV) que se usa como producto intermedio en el método según la reivindicación 1 ó 2:



en la que R es hidrógeno, halógeno, nitro, metilo o metoxilo.

22. Sal según la reivindicación 21, en la que R es hidrógeno o nitro.